Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

POSTPARTALE ADP– UND KOLLAGEN–INDUZIERTE THROMBOZYTENAGGREGATION BEI NEUGEBORENEN

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
JÖRGEN HELMUT ZEHLES
aus Düsseldorf

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0058

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. H.-E. Hoffmeister

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. S. Kunz
(Prof. Dr. H.A. Hirsch)

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Mentzel

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung

Physiologie der Haemostase bei Neugeborenen

A Plasmatische Gerinnungsfaktoren
B Fibrinolytisches Gerinnungssystem
C Zelluläre Mechanismen der Blutgerinnung
  a) Thrombozytenzahl
  b) Thrombozytenfunktion
  c) Thrombozytenausbreitung

Eigene Untersuchungen

A Material
  a) Mütter
  b) Neugeborene
  c) Blutentnahme

B Methode
  a) Photometrische Bestimmung der induzierten Thrombozytenaggregation nach Born
    1. Prinzip
    2. Versuchsaufbau

C Reagenzien

D Versuchsgang
  a) Auswertung der Transmission-Zeit-Kurve
  b) Untersuchungen zur Methodik

E Untersuchungsdaten
   a) Geburtsparameter, pH-Werte
   b) Aggregationsparameter

F Ergebnisse
   a) Beziehung zwischen Aggregationsparametern und Dauer der Eröffnungs- bzw. Austreibungsperiode
   b) Statistische Ergebnisse
      1. Mittelwertstatistik
      2. Lineare Regression

G Diskussion

H Zusammenfassung

I Literaturverzeichnis

Einleitung

Eine folgenschwere Komplikation beim protrahierten Schock des Neugeborenen stellt die haemorrhagische Diathese dar, in deren Gefolge es zur zerebralen Diapedeseblutung kommen kann (Aballi et al 1959, Beller 1957, 1958, Beutnagel et al 1971, Bleyl et al 1970, Hathaway et al 1969, 1975, Haupt 1961, 1964, 1965, 1965, Haupt et al 1959, Hesselbarth et al 1964, Reddmann 1974, Schander et al 1977, Zinser et al 1968). Dieses wird besonders durch das Polytrauma des Geburtsaktes hervorgerufen.

Zahlreiche Autoren haben darauf hingewiesen, daß die Auslösung einer disseminierten intravasalen Gerinnung mit konsekutiver Verbrauchskoagulopathie einen wichtigen pathogenetischen Faktor in diesem Geschehen darstellt. Dabei kommt es im Frühstadium neben der Hypoxie zu einer Störung der Mikrozirkulation mit einer weiteren Zunahme der Acidose (Ludwig 1968).

Da die Thrombozyten sowohl beim Gerinnungsablauf wie auch bei der Mikrozirkulation eine wichtige Rolle spielen (Marx 1968, 1969), ist ihr Verhalten bei Neugeborenen mit verschiedenen Acidosegraden von besonderem Interesse.

Ziel der Arbeit war es einerseits zu prüfen, ob eine Korrelation zwischen dem pH und den Thrombozytenaggregationsparametern des Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt, andererseits ob eine Abhängigkeit zur Dauer der Eröffnungsperiode bzw. Austreibungsperiode besteht.

Physiologie der Haemostase bei Neugeborenen

A. Plasmatische Gerinnungsfaktoren

Im Gegensatz zum Erwachsenen sind beim Neugeborenen die meisten Gerinnungsfaktoren mehr oder weniger verringert, gleichzeitig sind aber die Gerinnbarkeit wie auch die fibrinolytische Aktivität gesteigert (Baymann et al 1973, Beller 1957, Beller et al 1961, Bonnar et al 1971, Haupt 1956, Koch 1956, Künzer 1959, 1968, Künzer et al 1957, 1960, Reddmann 1974, Schander et al 1974, 1977).

Dies gilt insbesondere für den Gerinnungsfaktor I (Fibrinogen). Übereinstimmend wird in der Literatur auch bei unterschiedlichen Nachweismethoden ein um 20% - 50% niederer Blutspiegel angegeben (Chessels 1971, Felten et al 1969, Gmür et al 1970, 1970, 1970, Krause et al 1975, Künzer 1964, 1964, 1968, Nielsen 1969, 1969, Reddmann 1974).

Noch deutlicher (um 40% bis 80%) ist der Faktor II (Prothrombin) beim Neugeborenen erniedrigt (Bonnar et al 1971, Gmür et al 1970, Haupt 1964, Junge et al 1972, Koller et al 1952, Künzer 1964).

Unterschiedliche Ergebnisse fanden sich beim Faktor V (Proakzelerin). Einige Autoren konnten keine signifikante Differenz im Spiegel zwischen dem Neugeborenenblut und Erwachsenenblut finden (Gmür et al 1970, 1970, Hathaway et al 1969, 1975, Nielsen 1969, 1969) andere Autoren hingegen fanden einen um 30% bis 50% erniedrigten Spiegel (Junge et al 1972, Neumayer et al 1975).

Übereinstimmend wird eine um 40% bis 50% erniedrigte Konzentration des Faktors VII (Prokonvertin) angegeben (Bonnar et al 1971, Haupt 1964, Junge et al 1972, Koller et al 1952).

Eine geringere Plasmakonzentration des Faktors VIII (Antihaemophilen Globulin) fand Junge (Junge et al 1972), während die Untersuchungen von Hathaway (Hathaway et al 1975) eine sehr große Streubreite aufwiesen und somit keine Aussage zulassen.

Eine Erniedrigung um 70% bis 80% des Faktors IX (Christmas Faktor) fanden Bonnar und Junge (Bonnar et al 1971, Junge et al 1972).

Ähnlich wie der Faktor IX ist auch der Faktor X, (Stuart Prower Faktor) erniedrigt (Ewerbeck 1971). Ewerbeck berichtet ebenfalls über die verminderte Plasmakonzentration des Faktors XI (Rosenthal Faktor), sowie des Faktors XII (Hagemann Faktor).

Über Untersuchungen des Faktors XIII (Fibrinstabilisierender Faktor), berichten Ambrus und Gmür. Übereinstimmend fanden sie eine erniedrigte Plasmakonzentration im Neugeborenenblut (Ambrus et al 1970, Gmür et al 1970).

Die schon primär erniedrigten Gerinnungsfaktoren sinken beim Neugeborenen vorübergehend bis auf einen Minimalwert zwischen dem 1. und 3, Lebenstag post partum ab (Beller 1957, Haupt 1964, Haupt et al 1959, Koller et al 1952, Künzer 1964, Reddmann 1974). Die Erklärung hierfür ist im normalen Abbau bzw. Verbrauch der Gerinnungsfaktoren bei unterbrochener diaplazentarer Zufuhr und Unfähigkeit der Eigensynthese bei noch unreifer Leber zu suchen.

Trotz der erwähnten Situation zeigen die Neonaten unter normalen Bedingungen keinerlei Störungen der Globalgerinnung, eher bestehen Zeichen einer Hyperkoagulabilität (Haupt 1968, 1968, Künzer 1964, Reddmann 1974). Diese Hyperkoagulabilität wird teils als Sicherheitsmaßnahme des Neugeborenen angesehen, zum anderen wird sie mit einer vermehrten Gewebsthromboplastin-Aktivität, verursacht durch eine Traumatisierung der Plazenta, in Verbindung gebracht (Bonnar et al 1971, Reddmann 1974).

B. Fibrinolytische Gerinnungssystem

Gleichzeitig mit der Erniedrigung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren sind die fibrinolytischen Aktivitäten im Nabelschnurblut erhöht; daraus resultiert ein beschleunigter Umsatz der Gerinnungsfaktoren, welches durch ein vermehrtes Auftreten freizirkulierender Fibrinogenspaltprodukte bewiesen wird (Beller 1957, Bonnar et al 1971, Reddmann 1974). Mit zunehmendem Alter nehmen diese Spaltprodukte rasch ab (Reddmann 1974).

C. Zelluläre Mechanismen der Blutgerinnung

a) Thrombozytenzahl

Gegenüber den Erwachsenen ist die Thrombozytenzahl um 50% bis 200% bei Neugeborenen erhöht (Chessels 1971, Hathaway et al 1969, 1975, Haupt 1956, 1964, 1968, Junge et al 1972, Neumayer et al 1975, Nielsen 1969, 1969, Reddmann 1974). Diese Erhöhung stellt möglicherweise ebenfalls einen kausalen Faktor für die gesteigerte Gerinselbildungsfähigkeit gegenüber dem Erwachsenen dar.

b) Thrombozytenfunktion

Keine signifikanten Unterschiede in der Retraktionsfähigkeit gegenüber den Erwachsenenwerten fanden Göbel, Hrodek und Mull (Göbel et al 1972, Hrodek 1966, Mull et al 1970).

Wegen der Vielfalt der Methoden werden in der Literatur voneinander abweichende Angaben über die Adhäsivität gemacht. So berichtet Hrodek (Hrodek 1966) über eine verminderte Adhäsivität bei Neugeborenen, andere Autoren (Göbel et al 1972, Junge et al 1972, Maak et al 1971, Mull et al 1970)fanden Erwachsenenwerte und Beutnagel (Beutnagel et al 1971) eine Erhöhung.

Zumindest in den ersten zwei bis drei Lebenswochen ist die Thrombozytenausbreitung vermindert (Göbel et al 1972).

c) Thrombozytenaggregation

Es gibt verschiedene Methoden zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation, wobei man zwischen photometrischen und mikroskopischen Aggregationstests einerseits und statischen und dynamischen andererseits unterscheiden muß. Darüber hinaus lassen sich Tests mit spontaner Aggregation von Tests mit induzierter abgrenzen.

Nach Untersuchungen von Göbel, die mit dem aggregationsinduzierten - dynamisch mikroskopischen Test nach Breddin durchgeführt wurden, besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Neugeborenenblut und Erwachsenenblut (Göbel et al 1972).

Eigene Untersuchungen

Material

Mütter

Eine gezielte Auswahl der Patienten erfolgte nicht. Es wurde das Nabelschnurblut von 34 Neugeborenen untersucht; der Schwangerschaftsablauf der Mütter war in allen Fällen weitgehend komplikationslos. Die Schwangeren waren zwischen 17 und 38 Jahre alt (Mittelwert 25,5 Jahre); unter ihnen befanden sich 19 Erst, 8 Zweit- und 7 Mehrgebärende. Die Eröffnungsperiode betrug im Mittel 7h 15'. Die Verteilungskurve der Eröffnungsperiode ist auf dem Histogramm der Abbildung 1 dargestellt. Für den Mittelwert der Austreibungsperiode wurden 24' errechnet. Die Verteilungskurve ist in Abbildung 2 wiedergegeben. Der Blasensprung fand 28 mal frühzeitig, 3 mal vorzeitig und 3 mal rechtzeitig statt. 22 mal war das Fruchtwasser beim Partus klar, 5 mal milchig, 4 mal gelblich und 3 mal grün. Die Tragzeit betrug 38 bis 43 Schwangerschaftswochen (Mittelwert 40,2 Schwangerschaftswochen). Allen Patienten wurde nach der Geburt der vorderen Schulter als Prophylaxe gegen eine Uterusatonie 0,2 mg Methergin intravenös injiziert. Es handelte sich ausnahmslos um I. Hinterhauptslagen.

Neugeborene

Von den 34 Neugeborenen waren 33 lebensfrisch mit Apgarwerten zwischen 8 und 10 nach 1 Minute; ein Kind mit Apgar 1 nach 1 Minute erholte sich unter Sauerstoffbeatmung rasch, der Apgar nach 5 Minuten betrug 7 und nach 15 Minuten 9.

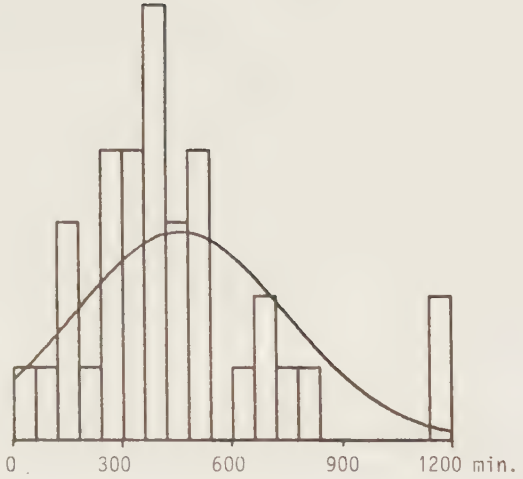

Abb. 1: Verteilungskurve und Histogramm der Eröffnungsperiode

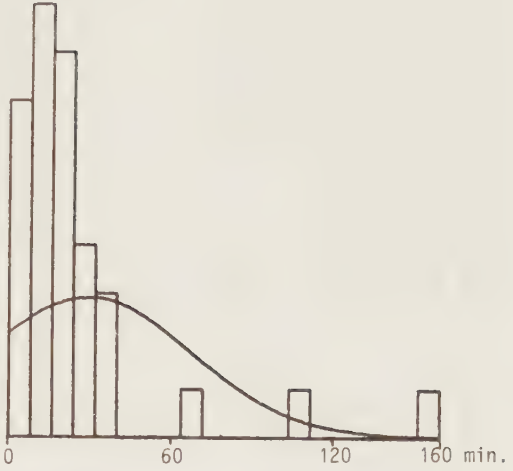

Abb. 2: Verteilungskurve und Histogramm der Austreibungsperiode

Die anderen Kinder zeigten Apgarwerte von 9 oder 10 nach 5 Minuten, nach 15 Minuten waren alle 10. Die pH-Werte in der Nabelarterie bzw. Nabelvene lagen unmittelbar postpartal zwischen 7,10 und 7,50 (Mittelwert pH_a 7,26, pH_v 7,32). Die Verteilungskurven sind in Abbildung 3 und 4 dargestellt. Das Gewicht der Neonaten lag zwischen 2600 g und 4000 g (Mittelwert 3300 g). Die Größe schwankte zwischen 45 cm und 53 cm (Mittelwert 49 cm).

Blutentnahme

Die Entnahme erfolgt unmittelbar postpartal durch direkte Punktion der Nabelvene mittels innenpolierter Kanüle der Größe 1, noch bevor die Nabelschnur abgeklemmt wurde. Es wurde darauf geachtet, daß jegliche Stauung vermieden wurde. 9 Teile Blut wurden zu einem Teil einer 3,8% Natriumcitratlösung in eine 10 ml Einmalplastikspritze ohne Schaumbildung aufgezogen.

Methode

Photometrische Bestimmung der ADP und Kollagen induzierten Thrombozytenaggregation nach Born.

Prinzip

Durch Zugabe bestimmter Substanzen (ADP, Adrenalin, Kollagen, Calcium, Thrombin ua.) (Breddin 1968, Brossmer et al 1968, Gaarder et al 1961, Gross et al 1967, 1969, Hampton et al 1966, Hey et al 1973, Hugues et al 1962, Hugues et al 1964, Kobayashi et al 1973, 1974, Mason et al 1973, Niemeyer et al 1968, Niewiaroski et al 1966, Seinard - Duquesne 1973, Stosiek et al 1974, Yamazaki et al 1973, Za-

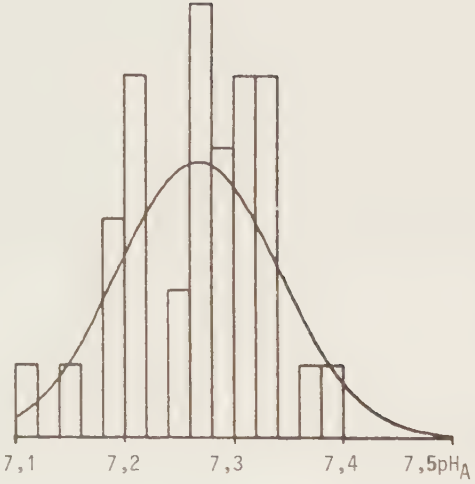

Abb. 3: Verteilungskurve und Histogramm des pH aus der Nabelarterie

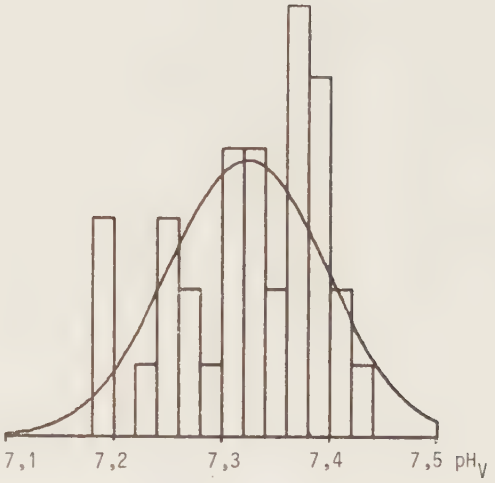

Abb. 4: Verteilungskurve und Histogramm des pH aus der Nabelvene

havi et al 1973) zu einem auf eine bestimmte Thrombozytenkonzentration eingestellten Plasma wird eine Plättchenaggregation induziert. Die Bildung reversibler oder irreversibler Aggregate hängt einmal von der Aggregationsfähigkeit und der Konzentration der untersuchten Thrombozyten, zum anderen von der Konzentration des aggregationsauslösenden Agens ab.

Die Messung der Aggregation erfolgt photometrisch, dadurch ist eine kontinuierliche Registrierung des zeitlichen Ablaufs (Aggregationsdynamik) sowie eine quantitative Bestimmung des Aggregationsausmaßes möglich (Born 1962, 1962, 1971, Born et al 1963, Gross et al 1967, Kunz 1975, Reuter et al 1972).

Versuchsaufbau

Prinzip der photometrischen Registrierung

(Aggregometer)

Eine Photozelle mißt fortlaufend die Transmission eines gebündelten Lichtstrahls durch eine mit einer Probe gefüllten Meßkuvette. Durch ein zwischengeschaltetes Rotlichtfilter wird die Wellenlänge des monochromatischen Lichtes auf die Wellenlänge von 492 mμ beschränkt. Die Transmission ist der optischen Dichte proportional. Während der Messung wird die Versuchskuvette mit Reagenz durch einen Thermoblock auf eine konstante Temperatur von 37°C gehalten. Aufgezeichnet werden die Meßwerte durch einen Potentiometerschreiber. Bei Zugabe aggregationsauslösender Substanzen in die Meßkuvette nimmt aufgrund der Aggregatbildung der Thrombozyten die optische Dichte der Thrombozytensuspension ab. Die Veränderung der Transmission wird als Kurve registriert. Innerhalb dieser Kurve treten Kurzzeitschwankungen auf, die durch Passage größerer Aggregate verursacht werden (Oszillation) (Abbildung 5).

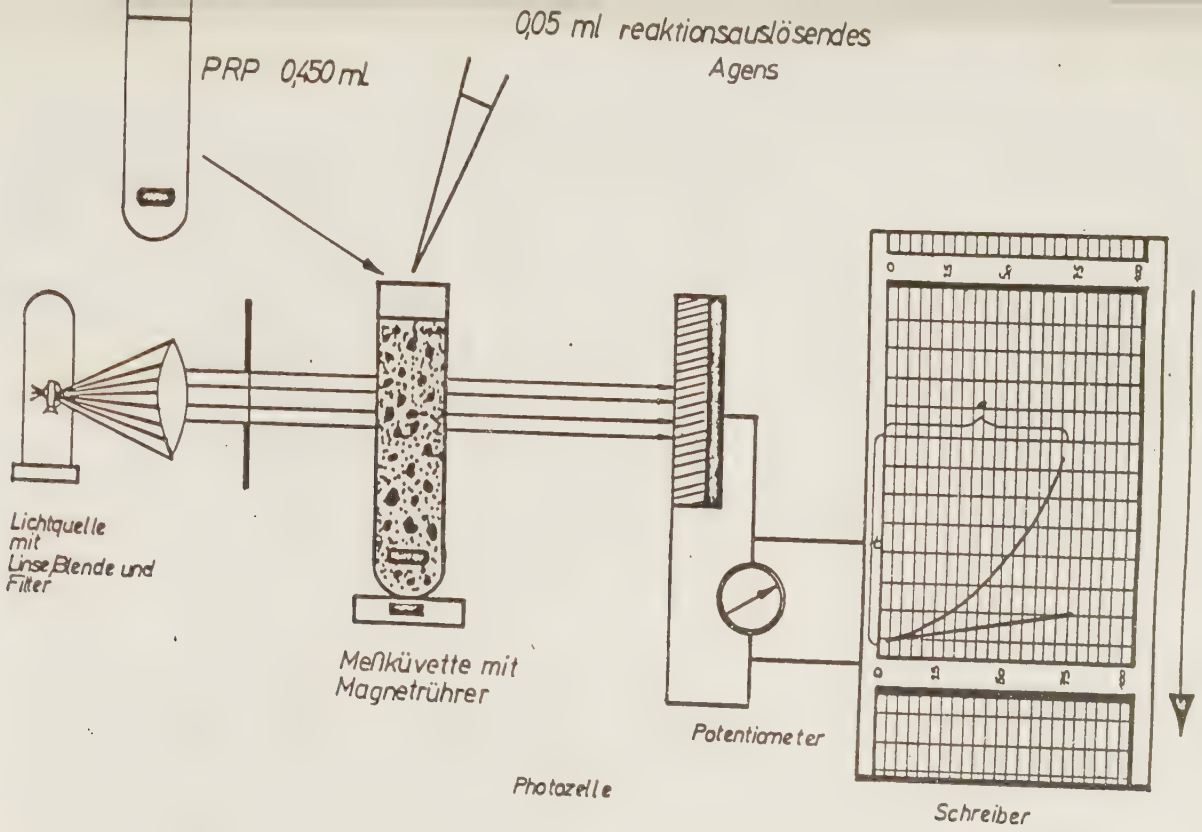

Abb. 5 Schema der Versuchsanordnung

Material und Reagenzien

ADP-Lösung

Aus ADP (5 - ADP - Na_3 der Fa. Fulka, Bucks) wird eine Stammlösung von 800 µmol ADP/ml hergestellt: Mischungsverhältnis 0,40895 g ADP zu 1000 ml einer Tris - Puffer-Lösung (mit n/10 HCL eingestellt auf pH 7,3 - 7,4). Die Stammlösung wird in Portionen von 1 - 2 ml aufgeteilt und bei -40°C aufbewahrt (Kunz 1975).

Kollagenlösung

Kollagenreagenz "Horm" (Fa. Hormon Chemie, München): Die Stammlösung enthält pro ml 1 mg native Kollagenfibrillen in organischen, isotonischen Puffer von pH 2,8 suspendiert.

Verwendete Geräte

Aggregometer

Für die photometrischen Messungen wurde das Gerät Payton Dual Channel Aggregation Modul S - 1238 (Fa. Payton, Scarborough, Canada) verwendet. Dieses Gerät hat zwei voneinander unabhängige Kanäle, so daß gleichzeitig zwei Plasmaproben untersucht werden können. Das notwendige Probevolumen für das Gerät beträgt 0,5 - 2,0 ml.

Schreiber

Aufgezeichnet wurden die Kurven mittels eines Zweifachpotentiometerschreibers Servogor 2 S (Fa. Metrawatt, Nürnberg).

Thrombozytenzähler

Die Thrombozyten werden mit einem Counter (Fa. Coulter Electronics) gezählt.

Prinzip der Thrombozytenzählung

Aus der plättchenreichen Plasmalösung wird Substrat in eine Kapillare von definierter Größe aufgezogen und in Isoton^{R} gegeben. Aus dieser Lösung werden die Thrombozyten elektronisch gezählt:
In einer Elektrolytlösung aufgeschwemmte Thrombozyten können gemessen und gezählt werden, indem sie eine Kapillare definierter Größe passieren, durch die ein konstanter Strom fließt. Wenn Thrombozyten die Kapillare passieren, wird dadurch eine entsprechende Menge der Elektrolytlösung verdrängt, dadurch ändert sich der Widerstand in der Kapillare und somit auch der Stromfluß. Die Größe der Spannungsveränderung ist dem Volumen der Zellen, die die Veränderungen hervorrufen, proportional. Die Anzahl der Veränderungen in einer Zeiteinheit entspricht der Anzahl der Thrombozyten in der Lösung.

PH - Meßgerät

Die Messung der Wasserstoffionenkonzentration erfolgte mit einem Gerät der Fa. Astrup.

Vorbereitung der Reagenzien

ADP-Lösungen

Für jeden Versuch werden die Lösungen wegen ihrer Instabilität neu angesetzt. Aus der tiefgefronenen ADP-Stammlösung (800 µmol ADP/ml) werden durch Zugabe von Tris-Puffer im Verhältnis 1:10 bzw. 1:40 Lösungen mit einer Konzentration von 80 µmol/ml ADP bzw. 20 µmol/ml ADP hergestellt.

Kollagenlösung

Zu 0,2 ml einer Kollagenfibrillensuspension (1000 µg/ml) wird 0,8 ml SKF - Puffer gegeben. Man enthält somit eine Lösung von 200 µg/ml.

Herstellung von plättchenreichem Plasma (PRP)

Das Citratblut wird unmittelbar nach Entnahme und Durchmischung bei Raumtemperatur in einem Plastikröhrchen mit 100 g 15 Minuten zentrifugiert. Es folgt das Abhebern des PRP bis auf einen geringen Überstand mittels Eppendorf-Pipette.

Herstellung von plättchenarmem Plasma (PPP)

Das restliche Blut wird 20 Minten bei 3000 g bei Raumtemperatur zentrifugiert. Der plättchenfreie Überstand wird mit einer Pipette ebenfalls in ein Plastikröhrchen abgehebert.

Einstellen der Plasmaproben auf eine definierte Plättchenzahl

Durch Mischung von plättchenreichem Plasma, dessen Thrombozytenzahl vorher mittels Coulter-Counter bestimmt wurde, mit plättchenarmem Plasma wird eine Lösung von 280 000 Thrombozyten / cmm hergestellt.

Versuchsgang

Aggregometer und Schreiber werden zunächst so eingestellt, daß die Differenz der Transmission zwischen PPP und PRP ca. 80% des Meßbereichs ausmacht. Vor jeder Untersuchung werden Reagenzlösungen sowie Untersuchungskuvetten der einzelnen Plasmaproben 5 Minuten bei 37°C im Wasserbad vorgewärmt. Einsetzen einer Plasmaprobe in das Aggregometer mit Magnetrührer (1100 r/min). Nach Stabilisierung der Basislinie erfolgt Zugabe von 0,05 ml Kollagen bzw. ADP-Lösung mittels Eppendorfpipette. Papiervorschub des Schreibers beträgt 3 cm pro Minute, registriert wurde 15 Minuten. In Abbildung 6 ist ein Flußdiagramm des Arbeitsganges abgebildet.

Auswertung der Transmission - Zeit - Kurve

Folgende Parameter wurden zur Charakterisierung des Aggregations- bzw. Desaggregationsverhaltens bestimmt (Abbildung 7).

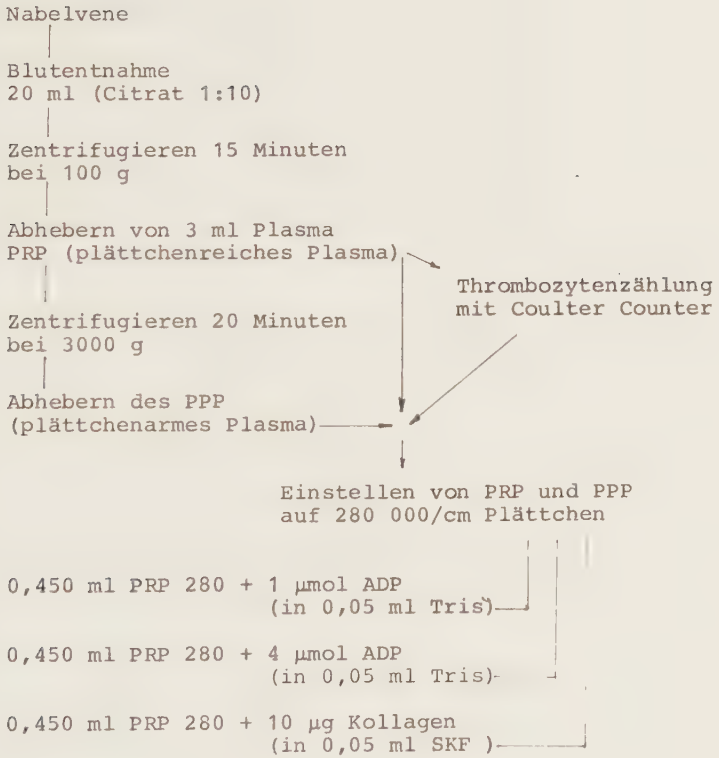

Abb. 6 Flussdiagramm der Bestimmung der Thrombozytenaggregation

PR: Primary rise
Anstieg der optischen Dichte, hervorgerufen durch die visköse Metamorphose der Thrombozyten (Marx 1969).

t_{LP}: Lag phase
Zeit zwischen Zugabe der aggregationsauslösenden Substanz (tritt nur bei Zugabe von Kollagen auf) und Beginn der Aggregation.

E_{Amax}: Größe der maximal erreichten Aggregation; berechnet in Prozent der Differenz der optischen Dichte PPP und PRP.

E_{Dmax}: Maß der maximalen Desaggregation; berechnet in Prozent von E_{Amax}, als 100%.

T_{max}: Zeit zwischen Zugabe des Agens bis zum Erreichen der maximalen Aggregation.

Ctgα: Maximale Steigung der Aggregationskurve, sie gilt als Maß für die Aggregationsgeschwindigkeit. Zunahme der Transmission pro Zeiteinheit.

Ctgβ: Maximale Steigung der Desaggregationskurve. Zunahme der optischen Dichte.

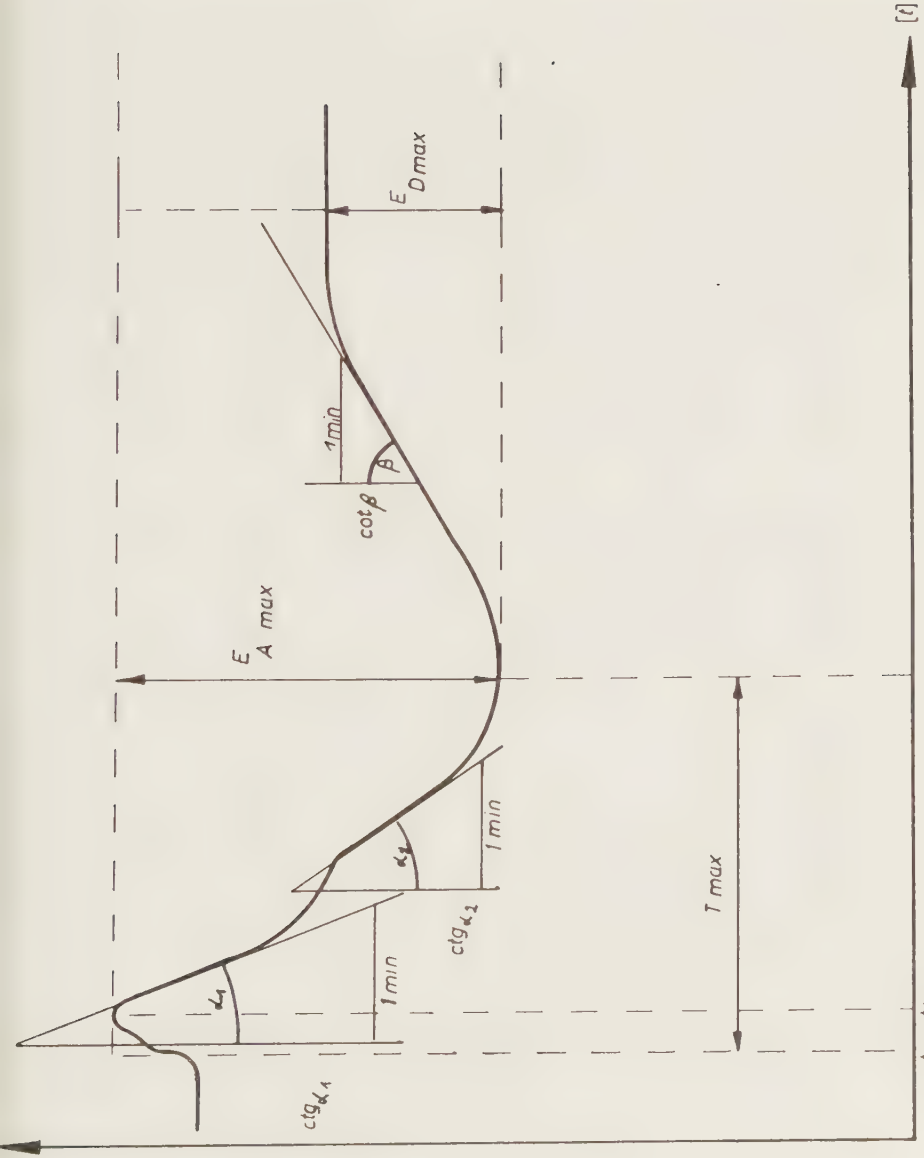

Abb. 7 Schematischer Verlauf einer Aggregationskurve mit eingetragenen Meßgrößen

Untersuchungen zur Methodik

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß bei Thrombozytenfunktionsprüfung besonders Beeinträchtigungen des Energie- bzw. Phosphatstoffwechsels der Plättchen (z.B. durch mechanische Alteration bei der Aufbereitung der Plättchen, Waschen der Thrombozytensuspension, lange Lagerung) auftreten können (Gross et al 1967, Hellem 1960, Mason et al 1973, Warlow et al 1974). So führt ein Verlust an energiereichen Phosphaten, vor allem ATP zu Beeinflussung der Retraktionsfähigkeit (Waller et al 1959, Marx 1968, 1969). Die Abhängigkeit vom zeitlichen Intervall zwischen Blutentnahme und Versuchsbeginn ist besonders bei der photometrischen Aggregationsmessung ausgeprägt (Warlow et al 1974, Kunz 1975). Da die Aufbewahrung des plättchenreichen Plasmas bei 20°C über 90 Minuten nach Zugabe von ADP als aggregationsauslösendes Agens sowohl die Geschwindigkeit wie auch die Aggregationsamplitude um etwa 50% vermindern kann (Kunz 1975), kamen die Blutproben in dieser Arbeit unmittelbar nach Entnahme zur Verarbeitung.

Um die Zeit zwischen Blutentnahme und Versuchsbeginn möglichst kurz und standardisiert zu halten, wurde schon aufgrund des hohen Haematokrits auf eine Spontansedimentation zur Gewinnung von PRP verzichtet. Die Blutproben wurden primär bei 100 g 15 Minuten lang zentrifugiert. Die Thrombozytenzahl des plättchenreichen Plasmas war immer hoch genug, um eine Suspension von 280 000 Plättchen/mm^3 einstellen zu können.

In Vorversuchen wurden die günstigsten Konzentrationen für das aggregationsauslösende Agens bestimmt. In Abbildung 8 sind die Kurvenverläufe bei Zugabe von 50 µl einer 2 µmol/ml, 8µmol/ml, 16 µmol/ml und 40 µmol/ml ADP-Lösung aufgezeichnet. Aufgrund der Vorversuche entschied man sich für die Konzentrationen 2 µmol/ml ADP-Lösung, 8 µmol/ml ADP-Lösung und 20 µg/ml Kollagen-Lösung. Bei Zugabe von einer Konzentration von 2 µmol/ml ADP-Lösung kommt es im Verhältnis zur Aggregation zu einer relativ großen Desaggregation. Bei Zugabe einer Konzentration von 8 µmol/ml ADP-Lösung ist der Aggregationsverlauf in vielen Fällen biphasisch, die Desaggregation bei dieser Konzentration ist minimal. Eine irreversible Desaggregation trat bei Zugabe von 20 µg/ml Kollagen-Lösung auf.

Als weitere Vorversuchsreihe wurde das Aggregationsverhalten der Thrombozyten einmal bei der Blutentnahme vor Abklemmen der Nabelschnur und zum anderen nach Abklemmen der Nabelschnur miteinander verglichen. Der unterschiedliche Kurvenverlauf der Aggregationskinetik fiel besonders bei Zugabe von 2 µmol/ml ADP, 8 µmol/ml und 20 µg/ml Kollagen-Lösung auf. Abbildung 9 stellt dieses Verhalten anschaulich dar; sowohl eine stark verminderte Desaggregationsgeschwindigkeit wie auch eine Verminderung der absoluten Desaggregation trat bei den Thrombozyten auf, die aus Blutproben nach Abklemmen der Nabelschnur gegenüber den Thrombozyten, die aus Blutproben vor Abklemmen der Nabelschnur stammten, auf, wenn die Aggregation mit 2 µmol/ml ADP-Lösung induziert wird.

Bei Verwendung der Konzentrationen 8 µmol/ml ADP bzw. 20 µg/ml Kollagen gab es keinen großen Unterschied im Aggregationsverhalten der Thrombozyten bei Entnahme der Blutprobe vor und nach Abklemmen der Nabelschnur.

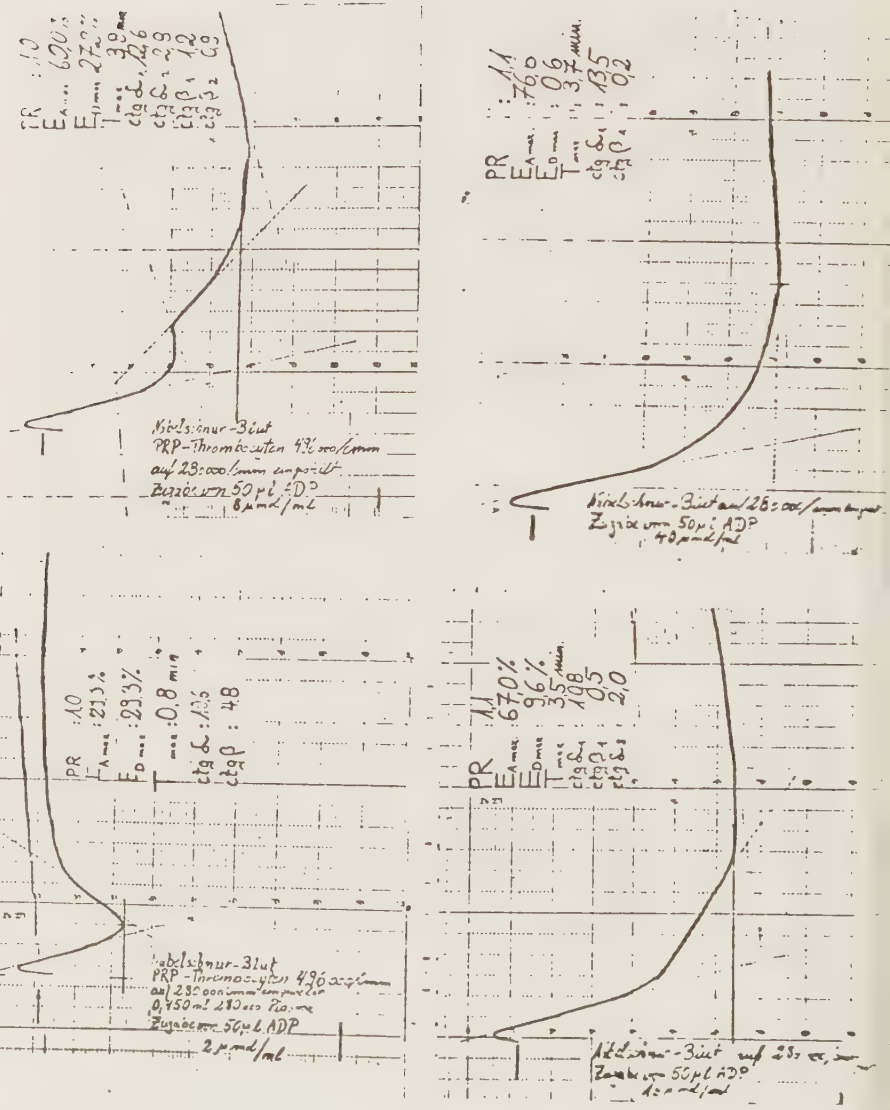

Abb. 8 Kurvenverlauf des Aggregationsverhaltens bei Zugabe von 2 µmol/ml, 8µmol/ml, 16 µmol/ml und 40 µmol/ml ADP

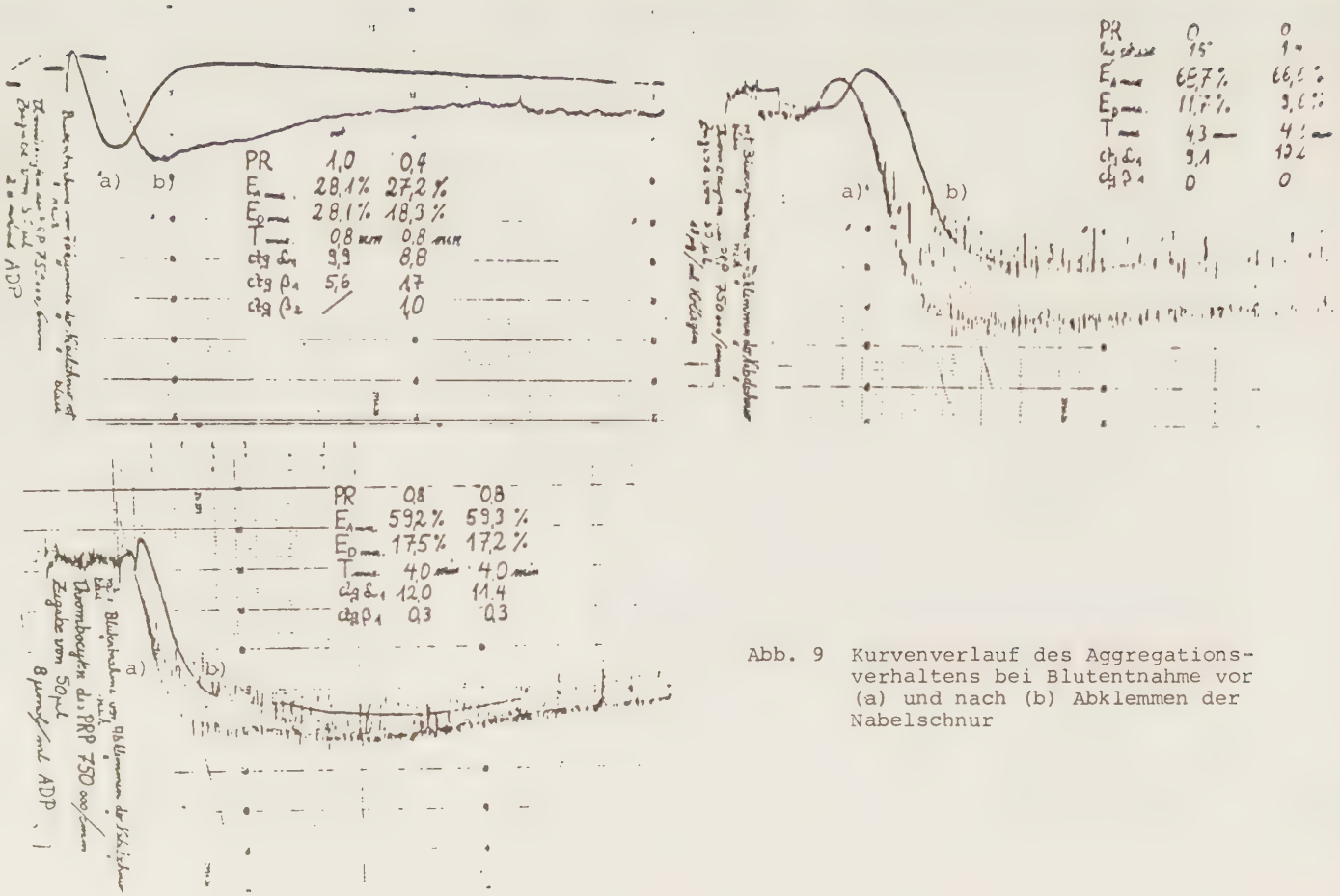

Abb. 9 Kurvenverlauf des Aggregationsverhaltens bei Blutentnahme vor (a) und nach (b) Abklemmen der Nabelschnur

Untersuchungsdaten

Geburtsparameter

Die Geburtsparameter aller untersuchten Neugeborenen bzw. Mütter sind in Abbildung 10 dargestellt.

Erläuterungen:

Nr = Fortlaufende Nummer der Untersuchung
pH_1 = pH der Nabelarterie
pH_V = pH der Nabelvene
EÖP = Dauer der Eröffnungsperiode
AP = Dauer der Austreibungsperiode
Apgar 1' = Apgar nach 1 Minute bzw. 5 und 15 Minuten
GGr = Geburtsgröße
GGe = Geburtsgewicht
FW = Fruchtwasser
k = klar, m = milchig, gr = grün, gl = gelblich
BS = Blasensprung
v = vorzeitig, f = frühzeitig, r = rechtzeitig

Abbildung 10 (Seite 25) stellt alle Geburtsparameter der untersuchten Kinder dar.

Nr.	pH_a	pH_v	E.Ü.P. (mm)	A.P. (mm)	Apgar 1'	Apgar 5'	Apgar 15'	Größe	Gewicht g	Fw	Bs
1	7,26	7,32	835	15	9	10	10	49	3170	k	f
2	7,28	7,36	400	25	8	9	10	49	3090	k	f
3	7,30	7,36	332	10	10	10	10	49	3130	k	f
4	7,18	7,22	485	62	10	10	10	49	3380	k	f
5	7,21	7,32	521	15	10	10	10	50	2910	k	f
6	7,30	7,35	385	13	10	10	10	50	3310	m	f
7	7,29	7,34	402	11	9	10	10	51	3660	gr	f
8	7,21	7,26	56	5	10	10	10	50	3140	k	f
9	7,24	7,28	386	16	9	10	10	48	3110	gr	f
10	7,31	7,36	470	16	10	10	10	49	3050	m	f
11	7,14	7,19	297	20	9	10	10	49	3100	k	v
12	7,27	7,32	488	33	9	10	10	51	3960	k	f
13	7,26	7,38	376	4	9	10	10	52	3890	ge	f
14	7,18	7,19	195	6	9	10	10	51	3550	k	f
15	7,32	7,37	629	156	9	10	10	50	3730	m	f
16	7,26	7,31	1193	15	9	10	10	51	3520	k	f
17	7,19	7,26	265	20	9	10	10	48	3150	m	f
18	7,30	7,37	463	20	9	10	10	47	2670	k	f
19	7,10	7,18	430	7	1	7	9	50	3720	m	f
20	7,33	7,40	314	6	9	10	10	48	2680	ge	v
21	7,36	7,40	695	5	10	10	10	51	3240	k	f
22	7,26	7,30	480	25	10	10	10	48	3230	k	f
23	7,28	7,30	1165	29	8	9	10	49	3310	ge	f
24	7,38	7,42	70	24	9	10	10	50	2920	k	r
25	7,20	7,24	718	105	9	10	10	53	3850	ge	f
26	7,32	7,37	120	5	9	10	10	49	2960	k	r
27	7,24	7,30	744	9	9	10	10	48	2740	k	f
28	7,21	7,27	402	18	9	10	10	48	3160	k	f
29	7,26	7,33	302	19	10	10	10	48	2970	k	f
30	7,21	7,24	343	36	8	10	10	51	3370	gr	f
31	7,33	7,39	165	10	8	10	10	52	3990	k	f
32	7,32	7,38	279	20	9	9	10	53	3750	k	r
33	7,30	7,38	140	9	9	10	10	51	3710	k	v
34	7,28	7,39	257	32	9	10	10	50	3380	k	f

In Abbildung 11, 12 und 13 sind die Aggregationsparameter der Plättchen bei Zugabe von 2 µmol/ml ADP, 8 µmol/ml ADP und 20 µg/ml Kollagenfibrillen dargestellt.

Mittelwertstatistik

Nachfolgende Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Prüfung der Normalverteilung mittels X^2 - Test dargestellt.

	N	X	SD	Normalverteilung
pH_A	34	7,261	0,062	normalverteilt
pH_V	34	7,319	0,066	normalverteilt
EÖP (min)	34	435,58	265,3	nicht normalverteilt
AP (min)	34	24,1	30,0	nicht normalverteilt
Thrombo X 1000	34	714,6	150,2	normalverteilt
Apgar 1 '	34	8,9	1,52	normalverteilt
Größe cm	34	49,76	1,51	normalverteilt
Gewicht g	34	330,7	36,7	normalverteilt

Mittelwerte, Standardabweichung und Prüfung der Normalverteilung der Aggregationsparameter sind in Abbildung 14 zu finden.

Nr.	PR	E_A max	E_D max	T max	ctgα 1	ctgα 2	ctg β 1	ctg β 2
1	0,2	24,0	21,2	0,7	7,8	--	3,9	--
2								
3	0,3	32,4	21,6	0,9	8,9	1,2	1,6	0,9
4	1,4	11,0	16,1	0,7	6,8	--	4,0	--
5	0,5	8,9	12,4	1,3	5,0	--	3,2	--
6	0,6	28,5	27,1	0,8	9,5	--	4,4	--
7	0,7	7,7	16,1	0,6	5,4	--	2,8	--
8	0,8	15,3	2,0	1,5	3,8	--	0,1	--
9	0,3	29,5	18,3	0,7	9,0	0,9	0,4	0,8
10	0,7	42,7	15,7	1,6	6,3	--	3,4	--
11	1,1	14,6	15,3	0,8	6,7	--	2,7	--
12	0,8	25,9	12,9	0,7	3,3	--	2,4	--
13	1,5	2,6	2,6	0,7	1,5	--	1,7	--
14	0,5	23,5	20,9	0,6	11,0	--	5,6	--
15	0,9	3,7	8,2	0,6	4,2	--	3,5	--
16	0,5	15,4	12,9	0,7	7,7	--	4,8	--
17	0,2	21,6	16,3	0,8	8,6	--	5,2	--
18	0,1	8,3	5,1	0,7	3,9	--	1,4	--
19	1,9	41,7	27,5	3,6	10,2	2,6	2,1	1,0
20	0,9	18,7	17,3	0,7	7,5	--	5,2	--
21	0,5	3,1	3,1	0,5	3,4	--	2,2	--
22								
23	0,5	3,6	3,6	0,5	4,0	--	2,3	--
24	0,9	2,4	2,4	0,5	3,9	--	2,8	--
25	0,6	2,5	2,5	0,5	3,0	--	2,2	--
26	0,2	2,7	2,7	0,7	2,0	--	1,0	--
27	1,0	4,5	4,5	0,5	5,5	--	4,3	--
28	0,7	1,3	1,3	0,6	2,8	--	1,9	--
29	0,2	1,4	1,4	0,5	3,7	--	2,1	--
30	0,4	22,1	13,8	0,8	7,8	--	4,8	--
31	0,8	7,2	6,5	0,6	5,8	--	4,3	--
32	1,5	17,5	16,1	0,1	8,4	--	4,3	--
33	1,2	5,9	1,5	0,7	4,9	--	3,2	--
34	0,9	4,3	4,3	0,7	4,1	--	2,5	--

Abb. 11. Aggregationsparameter bei Zugabe von 2 µmol/ml ADP

Nr.	PR	E_A max	E_D max	T max	ctgα 1	ctgα 2	ctgβ 1	ctgβ 2
1	0,8	54,8	13,2	4,0	9,7	0,8	0,4	--
2	2,0	55,8	5,1	0,9	5,2	--	2,2	0,9
3	0,3	57,5	17,1	3,0	10,3	2,3	0,4	0,6
4	0,9	72,4	10,1	3,8	10,4	3,0	1,5	0,4
5	0,4	69,2	14,3	3,4	11,6	2,2	0,3	--
6	0,2	49,0	15,2	1,3	13,0	--	0,3	--
7	0,6	74,3	6,4	3,0	8,8	--	0,1	--
8	1,1	67,7	6,4	3,8	7,0	3,2	0,5	--
9	0,3	76,7	15,4	4,0	14,7	--	0,3	--
10	0,7	63,6	13,6	3,1	10,2	1,6	0,6	0,2
11	0,9	73,9	7,2	3,5	11,2	2,5	0,4	0,1
12	0,7	32,3	25,8	1,2	9,0	--	0,7	0,3
13	0,6	29,0	10,9	1,1	7,5	1,2	0,2	--
14	0,7	43,4	16,4	1,0	11,5	1,3	1,2	0,6
15	0,6	26,0	20,5	1,0	7,2	--	2,5	0,6
16	0,5	45,0	23,8	1,0	13,0	--	1,2	--
17	0,2	85,8	6,4	3,7	12,6	3,8	0,2	
18	0,5	66,4	12,9	4,6	8,3	3,0	0,2	--
19	1,0	65,8	19,1	3,8	11,4	2,7	0,1	0,4
20	0,8	53,1	20,0	3,2	12,3	1,4	0,5	--
21	1,5	18,1	16,8	0,8	8,8	--	3,8	--
22	1,4	51,9	18,2	4,2	9,2	4,0	1,2	0,8
23	1,2	23,0	22,4	0,8	8,8	--	3,6	--
24	1,2	18,7	16,0	0,6	7,9	--	5,0	--
25	0,3	22,6	21,9	0,8	7,5	--	0,5	--
26	0,4	66,9	6,9	4,4	8,7	2,4	0,1	0,4
27	1,4	27,0	27,0	0,8	11,8	--	4,5	--
28	0,8	21,2	21,2	0,9	8,7	--	0,5	--
29	0,3	72,7	8,0	5,0	9,0	2,2	1,1	0,2
30	0,6	69,6	19,2	4,4	11,4	0,7	0,3	--
31	0,6	45,0	23,8	2,7	11,2	3,3	2,0	1,5
32	1,0	38,7	13,3	1,1	9,1	--	0,3	--
33	1,8	60,7	17,1	2,7	9,2	--	6,4	--
34	1,1	73,3	12,0	3,3	9,8	4,6	0,3	0,3

Abb. 12. Aggregationsparameter bei Zugabe von 8 µmol/ml ADP

Nr.	PR	lag phase	E_A max	E_D max	T max	ctgα 1	ctgα 2	ctgβ 1	ctgβ 2
1	1,1	4,3	80,0	--	3,6	15,1	--	--	--
2									
3	0,4	1,8	73,1	6,2	4,9	10,2	--	0,3	--
4	1,0	1,4	71,3	--	2,7	10,0	--	--	--
5	0,1	1,0	70,5	--	3,1	9,6	--	--	--
6	0,5	1,9	65,6	5,8	5,7	5,5	--	0,1	--
7	0,4	3,5	86,5	1,9	5,0	16,6	--	0,1	--
8	0,2	1,0	69,0	3,2	4,0	7,2	--	0,5	--
9	0,8	1,3	85,5	6,5	4,0	16,5	--	0,1	--
10									
11	0,8	5,0	94,1	8,2	4,0	14,1	--	0,1	--
12	0,8	5,0	4,8	4,2	3,2	6,6	--	0,1	--
13	0,3	3,3	25,4	2,8	5,4	3,0	--	0,1	--
14	1,2	1,6	57,0	9,3	3,8	8,4	--	0,3	--
15	0,4	1,9	38,6	2,6	3,8	5,0	--	0,1	--
16	0,3	2,5	48,2	4,8	5,0	6,7	--	0,2	--
17	0,6	1,3	85,8	2,6	4,6	11,8	--	0,1	--
18	0,2	2,4	40,0	7,5	6,0	4,2	--	0,3	--
19	0,2	1,4	86,7	13,3	5,0	10,5	--	0,2	--
20	0,8	1,8	78,5	7,6	5,5	15,5	--	0,2	--
21	0,4	3,2	34,2	7,6	6,0	4,2	--	0,1	--
22									
23	1,0	3,8	25,8	2,6	6,0	2,8	--	0,1	--
24	0,4	3,8	10,9	1,2	6,0	1,8	--	0,1	--
25									
26	0,2	2,6	69,0	2,8	6,0	6,6	--	0,2	--
27									
28									
29	0,4	5,0	56,3	4,4	9,0	6,4	--	0,1	--
30	0,4	2,1	83,1	8,5	5,7	8,3	--	0,2	--
31									
32	0,9	2,5	55,0	1,0	5,0	8,0	--	0,2	--
33									
34	0,7	3,2	64,5	4,7	6,4	11,0	--	0,1	--

Abb. 13. Aggregationsparameter bei Zugabe von 20 µg/ml Kollagen

		ADP1X10^{-7}mol	ADP4X10^{-7}mol	Kollagen1X10^{-7}g
n		32	34	26
PR	$\bar{x}$	0,71	0,45	0,55
	sD	0,41	0,20	0,31
	nV	+	+	+
lag phase	$\bar{x}$	-	-	2,6
	sD	-	-	1,26
	nV	-	-	+
E_{Amax}	$\bar{x}$	14,20	51,9	59,9
	sD	11,98	19,9	24,7
	nV	+	+	+
$E_{D\,max}$	$\bar{x}$	96,4	39,9	10,4
	sD	40,5	31,5	16,4
	nV	+	+	+
Tmax	$\bar{x}$	0,80	2,55	4,97
	sD	0,58	1,45	1,33
	nV	-	+	+
Ctgα_1	$\bar{x}$	5,82	9,88	8,67
	sD	2,53	2,04	4,3
	nV	+	+	+
Ctgβ_1	$\bar{x}$	3,00	1,1	0,15
	sD	1,42	1,3	0,11
	nV	-	-	-

Abbildung 14 - In dieser Tabelle sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Normalverteilung der Aggregationsparameter dargestellt.

Ergebnisse

Keine signifikanten Korrelationen ließen sich zwischen den Aggregationsparametern und Dauer der Eröffnungs- bzw. Austreibungsperiode herstellen

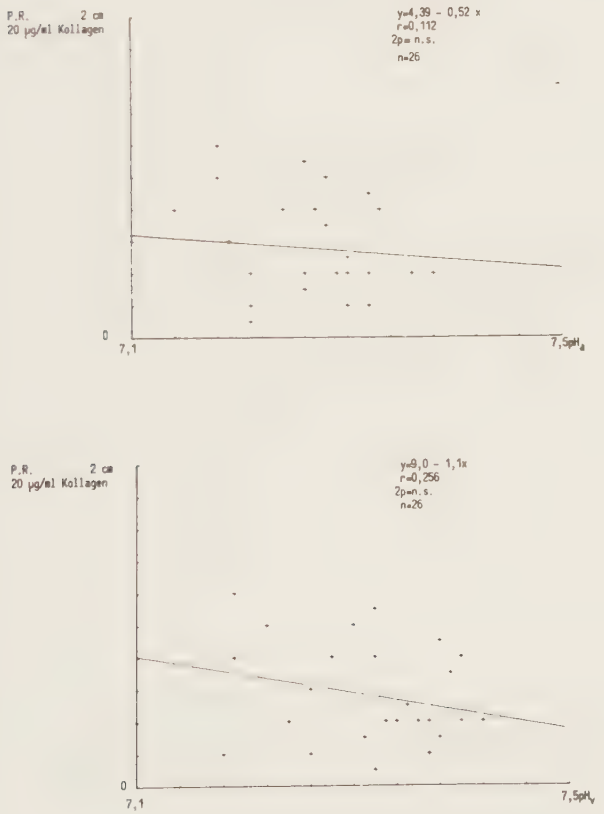

Abbildung 15. Lineare Beziehung zwischen Primary Rise und dem pH aus der Nabelarterie bzw. -vene

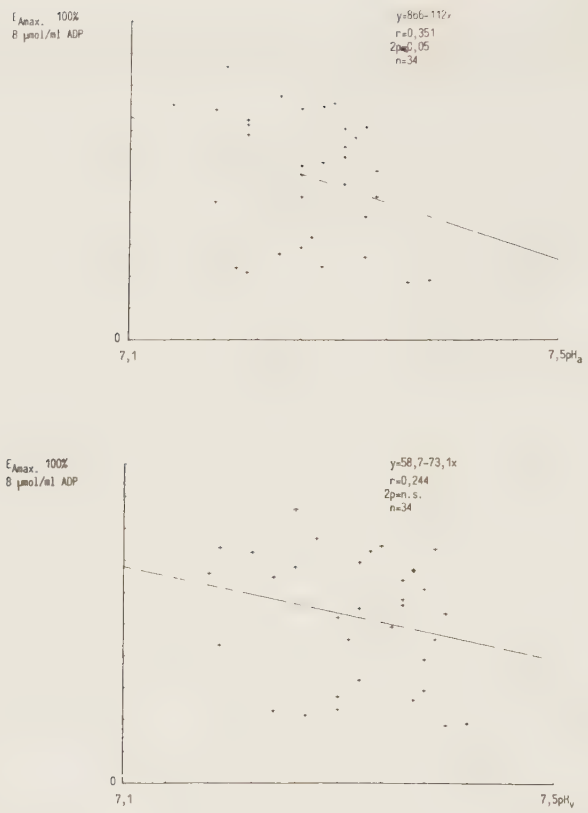

Abbildung 16: Lineare Beziehung zwischen E_{Amax} und dem pH aus der Nabelarterie bzw. -vene.

Lineare Regression

Keine signifikante Korrelation ließ sich der Beziehung zwischen pH der Nabelarterie bzw. -vene und der Primary Rise (2 µmol/ml ADP, 8µmol/ml ADP und 20 µg/ml Kollagen) nachweise. Da die Meßgröße der Primary Rise recht klein

Abbildung 17: Lineare Beziehung zwischen E_{Amax} und dem pH aus der Nabelarterie bzw. -vene.

ist, werden die Meßergebnisse relativ ungenau. Welchen andere Faktoren die visköse Metamophose noch unterworfen ist, läßt sich in diesem Test nicht erfassen (Abb. 15). Im Gegensatz dazu besteht zwischen dem pH der Nabelarterie bzw. -vene und der maximalen Aggregation des Nabelvenen-

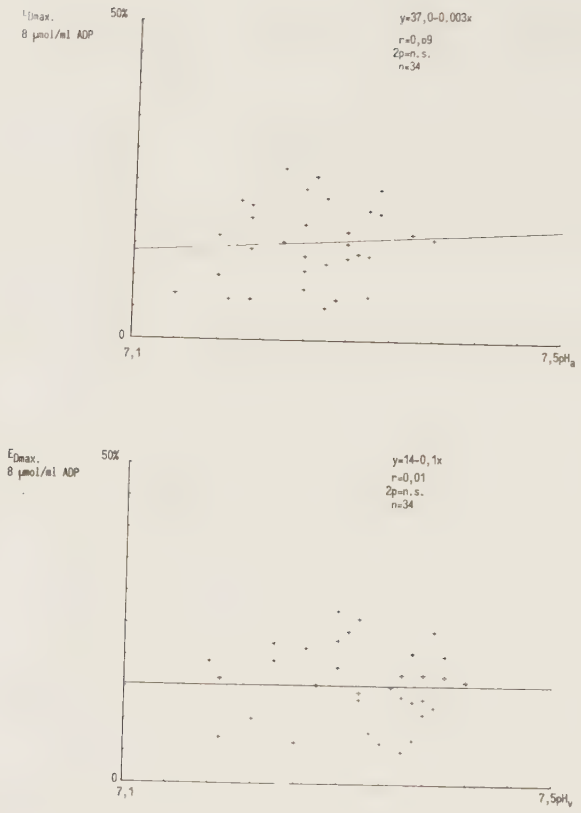

Abbildung 18: Lineare Beziehung zwischen E_{Dmax} und dem pH aus der Nabelarterie bzw. -vene.

blutes eine signifikante Korrelation. Mit sinkendem pH nimmt die maximale Aggregation zu, dabei verbessert sich die Korrelation mit Zunahme der Konzentration des aggregationsauslösenden Agens. Es fällt auf, daß eine engere Beziehung der maximalen Aggregation des Venenblutes zum pH des Arterienblutes als zum pH des Venenblutes besteht (Abb. 16 und 17).

Abbildung 19: Lineare Beziehung zwischen lag phase und dem pH aus der Nabelarterie bzw. -vene.

Die Beziehung zwischen Desaggregation und pH-Wert der Nabelarterie bzw. -vene ist nicht signifikant (Abb.18). Berücksichtigt man, daß mit sinkendem pH-Wert auch der ctgß als Maß der Desaggregationsgeschwindigkeit abnimmt (Abb.23), so ergibt sich hieraus eine Tendenz zur Verminderung der Desaggregabilität mit sinkendem pH-Wert.

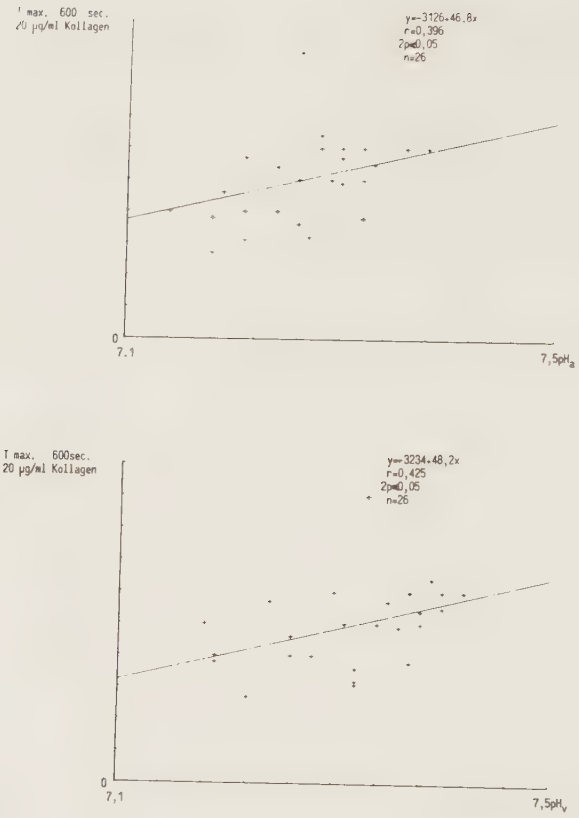

Abbildung 20: Lineare Beziehung zwischen Tmax und dem pH aus der Nabelarterie bzw. -vene.

Ebenso wie bei der Primary Rise besteht bei der lag phase keine signifikante Beziehung zum pH der Nabelarterie bzw. -vene, jedoch ist zumindest eine Tendenz zur Verkürzung der lag phase mit Abnahme des pHs vorhanden (Abb. 19).

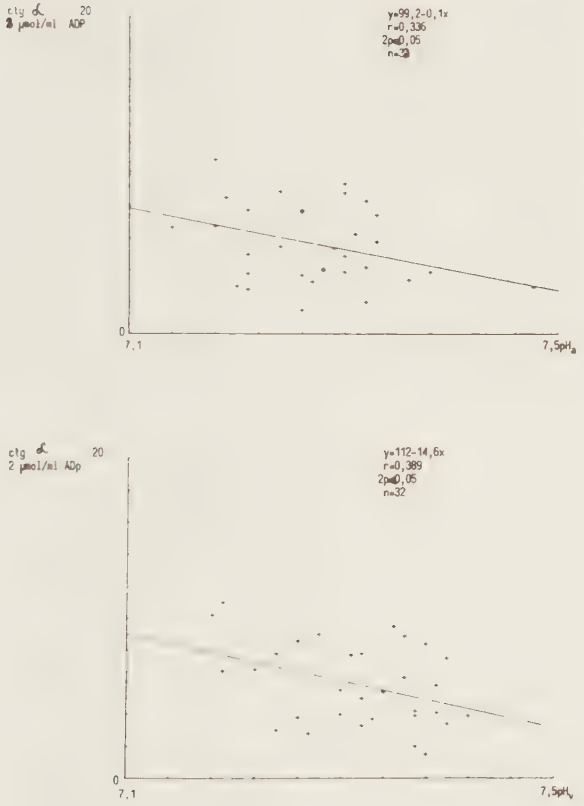

Abbildung 21: Lineare Beziehung zwischen ctgα und dem pH aus der Nabelarterie bzw. -vene.

Zwischen der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Aggregation und dem pH besteht bei Zugabe von 2 µmol/ml ADP und 20 µg/ml Kollagen eine signifikante, positiv proportionale Korrelation; dagegen läßt sich bei Aggregationsinduktion mit 8 µmol/ml nur eine entsprechende Tendenz erkennen (Abb. 20).

Abbildung 22: Lineare Beziehung zwischen ctgα und dem pH aus der Nabelarterie bzw. -vene.

Eine negativ proportionale signifikante Beziehung besteht zwischen ctgα als Maß der Aggregationsgeschwindigkeit und dem pH des Blutes (Abb. 21 und 22).

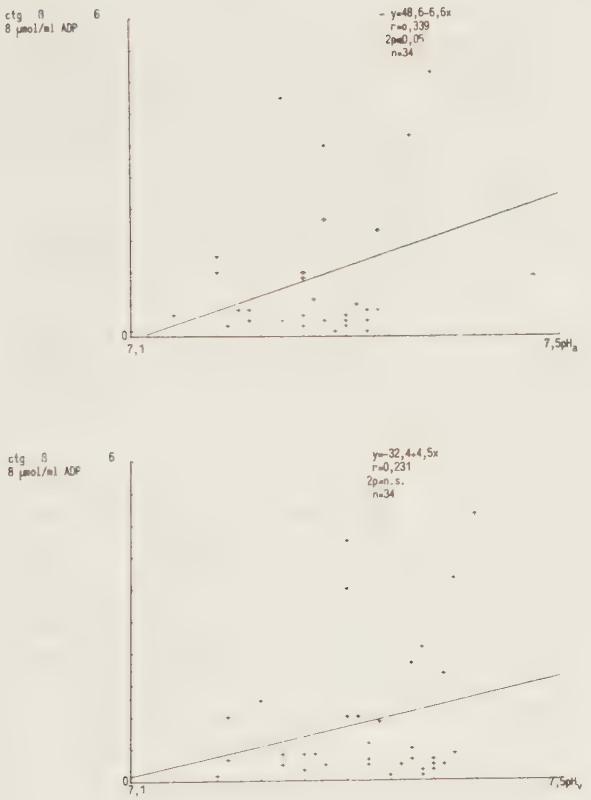

Abbildung 23: Lineare Beziehung zwischen ctgß und dem pH aus der Nabelarterie bzw. -vene

Zwischen dem ctgß als Maß der Desaggregationsgeschwindigkeit und dem pH der Nabelarterie besteht eine signifikante Beziehung, jedoch nicht zum pH der Nabelvene (Abb. 23).

Diskussion

Eine verstärkte Thrombozytenaggregabilität bei Neugeborenen gegenüber den Erwachsenen fanden einige Autoren, jedoch wurden andere Testmethoden zur Prüfung der Aggregationsfähigkeit angewandt. Die Autoren Göbel und Maak (Göbel et al 1972, Maak et al 1972) führten ihre Untersuchungen mit dem dynamisch mikroskopischen Test nach Breddin und Bauke durch. Bisher gibt es aber keine Untersuchungen, die die Abhängigkeit der Thrombozytenaggregabilität vom pH prüften.

Keine signifikanten Änderungen zwischen der Thrombozytenadhäsivität bei Neugeborenen und Erwachsenen fanden die meisten Autoren(Göbel et al 1972, Junge et al 1972, Maak et al 1971, Mull et al 1970).

Berücksichtigt man,daß die Thrombozytenzahl des Neugeborenen gegenüber dem Erwachsenen erhöht ist (Chessels 1971, Hathaway et al 1969, 1975, Haupt 1956, 1964,1968, 1969,Junge et al 1972, Neumayer et al 1975, Nielsen 1969, Reddmann 1974),so kann diese Steigerung der Aggregabilität unter bestimmten Bedingungen eine Gerinnungsförderung beim Neugeborenen bedeuten. Da auch die plasmatischen Gerinnungsfaktoren bei sinkendem pH an Aktivität zunehmen (Haupt 1964), kann man insgesamt folgern, daß Neugeborene mit niedrigem pH zur Hyperkoagulabilität neigen.

Viele Autoren sehen die Ursache des mehr oder weniger veränderten Gerinnungspotentials in einer Hypoxie mit konsekutiver Acidose, die durch vielfältige Störungen der Perinatalperiode hervorgerufen werden kann (Aballi et al 1959, Beller 1957, Beutnagel et al 1971, Bleyl et al 1970, Chessels 1971, Göbel et al 1972, Hathaway et al 1969, Haupt 1964, Hesselbarth et al 1964, Künzer 1968, Ludwig 1968,Reddmann 1974). Dabei räumen die meisten Autoren der Acidose mehr Gewicht als auslösendem Faktor der intrakraniellen Blutung ein als der Hypoxie. Insgesamt ist die

Ursache in einem komplexen Geschehen zu suchen; vom pathophysiologischen Aspekt her sind Faktoren wie Hypoxie, Acidose, Hyperkapnie, Mikrozirkulationsstörungen wie auch Veränderungen im Gerinnungs- und Fibrinolysepotential an einer Störung der Thrombozytenfunktion beteiligt (Abb. 24).

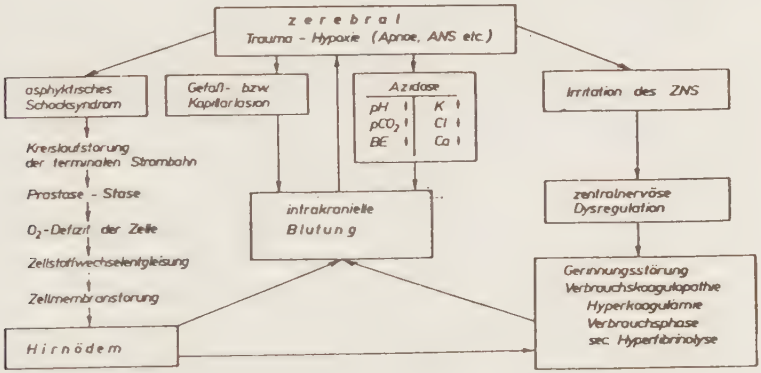

Abb. 24: Pathophysiologie der intrakraniellen Blutung des Neugeborenen unter besonderer Berücksichtigung der Verbrauchskoagulopathie (nach Reddmann).

Aus den aufgezeigten pathophysiologischen Zusammenhängen ergibt sich für die klinische Praxis, daß bei Behandlung Neugeborener mit ausgeprägter Acidose oder Schockzuständen die beschriebenen Veränderungen der Thrombozytenfunktion im Therapiekonzept mitberücksichtigt werden sollten. Einen möglichen Ansatzpunkt stellt dabei die Behebung der Acidose dar, die zu einer Normalisierung des Aggregationsverhaltens führt. Bei länger anhaltenden, schwer zu beeinflussenden acidotischen Zuständen, wäre die Anwendung von Aggregationshemmern zu prüfen.

Zusammenfassung

Bei 34 Neugeborenen wurde die Thrombozytenfunktion unmittelbar post partum aus der nicht abgeklemmten Nabelvene bestimmt. Hierbei kam der photometrisch dynamische Aggregationstest nach Born zur Anwendung, wobei die Aggregation durch Zugabe von 2 µmol/ml ADP, 8 µmol/ml ADP und 20 µg/ml Kollagen induziert wurde. Die hierbei gefundenen Parameter der Aggregation und Desaggregation wurden zu den pH-Werten der Nabelarterie und Nabelvene, Apgar-Score (kindlicher Zustand post partum) und Dauer der Eröffnungs- bzw. Austreibungsperiode in Beziehung gesetzt. Keine signifikanten Beziehungen fanden sich zwischen Aggregations- und Geburtsparametern. Dagegen konnte gezeigt werden, daß mit Abnahme des pH-Wertes in der Nabelarterie und -vene die entscheidenden Parameter der Thrombozytenaggregation ($E_{Amax,ctg\alpha}$) eine signifikante Zunahme aufweisen. Die Veränderungen der Desaggregation ($E_{Dmax,ctg\beta}$) sind deutlich schwächer ausgeprägt, weisen jedoch eine Tendenz zur Verminderung mit Abnahme des pH-Wertes auf. Insgesamt resultiert also bei sinkendem pH eine Zunahme der Aggregabilität der Thrombozyten. Die Befunde verdeutlichen, daß neben den aus der Literatur bekannten Veränderungen des plasmatischen Gerinnungssystems auch die Aggregabilität der Thrombozyten des Neugeborenen durch Änderungen des pH-Wertes beeinflußt werden.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ABALLI, A.A., V. Banus, S.De. Lamvens und S. Rozengvaig:
Coagulation studies in the newborn period
III haemorrhagic disease of the newborn
Amer. J. Child 97, 524-548, 1959

AMBRUS, C.M., J.L. Ambrus, K.R. Niswander, D.H. Weintraub, I.D.J. Bross and H.B. Lassmann
Changes in fibrin-stabilizing factor levels in relation to maternal haemorrhage and neonatal disease
Pediat. Res. 4, 82-88, 1970

BARTHELS, A. und H. Poliwoda
Gerinnungsanalysen
Interpretation,Schnellorientierung, Therapiekontrolle
Stuttgart: Thieme 1975

BAYMANN, E., K. Schander und A. Rehm
Untersuchungen über das Verhalten der Blutgerinnung und Fibrinolyse im Nabelvenenblut unter Berücksichtigung der Asphyxieindex und der Acidoseverhältnisse
in: Dudenhausen J.W. und E. Saling
Perinatale Medizin, Band IV
Stuttgart: Thieme 1973

BELLER, F.K. Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen
Leipzig: J.A. Barth 1957

BELLER, F.K. Neuere gerinnungsanalytische Befunde beim Neugeborenen
Geburts-u. Frauenhk. 18, 447-450, 1958

BELLER, F.K. und H. Roemer
Die Faktoren X Aktivität bei ausgetragenen Neugeborenen und ihre Beeinflußbarkeit durch Vitamin K 1
Gynaecologia (Basel), 152, 183-190, 1961

BEUTNAGEL, H., E. Jacobi und H. Poliwoda
Untersuchungen zur Physiologie der Thrombozytenadhäsivität in der Schwangerschaft und der Neugeborenenperiode
Geburts- u. Frauenhk. 31, 1215-1221, 1971

BLEYL,M. und C.M. Büsing
Kreislaufschock und disseminierte intravasale Gerinnung bei intrauterinem und perinatalem Fruchttod
Klin. Wochschr. 48, 13-24, 1970

BONNAR, J., G.P. McNicol and A.S. Douglas
The blood coagulation and fibrinolytic system in the newborn and the mother at birth
J. Obstet. Gynaec. Brit. Com. 78, 355-360, 1971

BORN, G.V.R.
Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphat and its reversal
Nature 194, 927-929, 1962

BORN, G.V.R.
Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets
J. Physiol. 162, 67-68, 1962

BORN, G.V.R.
Modification of shape and volume of platelets in the evaluation of platelet aggregation test
Acta Med. Scand., 525, 41-42, 1971

BORN, G.V.R. and M.J. Cross
The aggregation of blood platelets
J. Physiol., 168, 178-195, 1963

BREDDIN, K.
In vitro Methode zur Beurteilung der Plättchenfunktion
Blut 18, 84-89, 1968

BROSSMER, R. und H. Patscheke
Die Rolle von Kalzium und von Plasmafaktoren für die Thrombozyten-Aggregation
Therap-Woche 47, 2113-2115, 1968

CAMPBELL, R.C.
Statistische Methoden für Biologie und Medizin
Stuttgart: Thieme 1971

CAVALLI-SFORZA, L.
Biometrie, Grundzüge biologische medizinischer Statistik
Stuttgart: Fischer 1974

CHESSELS, J.M.
The significance of fibrin degradation products in the blood of normal infants
Biol. Neonate 17, 219-226, 1971

EWERBECK, H. in: Martius, G.
Lehrbuch der Geburtshilfe
Stuttgart: Thieme 1971

VON FELTEN, A. und P. W. Straub
Coagulation studies of cord blood with special reference to "Fetal Fibrinogen"
Thromb. Diathes. Haemorrh., 22, 273-280, 1969

GAARDER, A., J. Jonsen, S. Laland, A. Hellem and P.A. Owren
Adenosindiphosphat in red cells as a factor in the adhaesiveness of human blood platelets
Nature192, 531-532, 1961

GMÜR, J.P. und P.W. Straub
Blutgerinnung und Fibrinolyse im Nabelschnurblut
I Vergleichende Untersuchungen bei verschiedenen Entnahmetechniken
Thromb. Diath. Haemorrh., 23, 82-90, 1970

GMÜR, J.P., A. von Felten und P.W. Straub
Blutgerinnung und Fibrinolyse im Nabelschnurblut
II Befunde im abpunktierten Nabelschnurblut von 140 Neugeborenen
Thromb. Diathes. Haemorrh., 23, 347-359, 1970

GMÜR, J.P., A. von Felten und P.W. Straub
Gerinnungsuntersuchungen an Nabelvenenblut: fetales Fibrinogen
Schweiz. med. Wschr. 100, 7, 299-300, 1970

GÖBEL, U., Ch. Petrich und R. Wienert
Untersuchungen über die Thrombozytenfunktion bei gesunden Säuglingen und Kleinkindern
Klin. Päd., 184, 371-377, 1972

GROSS R., G. Niemeyer und H. Reuter
Untersuchungen über die Aggregation menschlicher Blutplättchen
I Standardisierte Methoden zur quantitativen Bestimmung der Aggregation
Kl. Wochschr. 45, 931-939, 1967

GROSS, R., G. Niemeyer und H. Reuter
Ein methodischer Beitrag zur Funktionsprüfung menschlicher Blutplättchen unter standardisierten Bedingungen
Dt.med.Wschr. 35, 1735-1743, 1969

HAMPTON, J.R. and J.R.A. Mitchell
Effect of aggregation agents on the electrophoretic mobility of Human Platelets
Brit.med.J. 1, 1074-1077, 1966

HATHAWAY, W.W., M.M. Mull and G.S. Pecket
Disseminated intravascular coagulation in the newborn
Pediatrics 43, 233-240, 1969

HATHAWAY, W.E., C.Mahasandana and E.L. Makowski
Cord blood coagulation studies in infants of high risk pregnant women
Am.J.Obstet.Gynaecol. 121, 51-57, 1975

HAUPT, H.
Die Blutgerinnung beim Neugeborenen
Msch.Kinderheilk, 104, 1-6, 1956

HAUPT, H.
Die geburtsbedingte Hirnschädigung des Neugeborenen
Münch.med.Wschr. 103, 16, 837- 841, 1961
17, 894- 896, 1961
18, 959- 963, 1961
19, 1011-1014, 1961

HAUPT, H.
Untersuchungen über den Einfluß perinataler Störungen auf das Blutgerinnungssystem des Neugeborenen .
Z. Kinderheilk. 89, 180-200, 1964

HAUPT, H.
Störungen der Blutgerinnung infolge perinataler Hirnschädigung
Dtsch.med.Wschr. 90, 1473-1477, 1965

HAUPT, H.
Geburtsbedingte Hirnschädigung beim Neugeborenen
in: Ewerbeck H. und Friedberg V.
Die Übergangsstörung des Neugeborenen und die Bekämpfung der perinatalen Mortalität
Stuttgart: Thieme 1965

HAUPT, H. Untersuchungen zur Blutgerinnungssituation des Neugeborenen
I. Über die Bedeutung eines physiologischen Vitamin K-Mangels für die Gerinnungsverhältnisse des Neugeborenen
Z.Kinderheilk. 102, 136-145, 1968

HAUPT, H. Untersuchungen zur Blutgerinnungssituation des Neugeborenen
II. Der physiologische postpartale Gerinnungsabfall des Neugeborenen und seine Ursachen
Z.Kinderheilk. 102, 146-155, 1968

HAUPT, H., M. Beseke und H.v.Zimmermann
Untersuchungen zur Differenzierung von Blutungsübeln der Neugeborenenperiode
Klin.Wschr.37, 220-227, 1959

HELLEM, A.J. The adhesiveness of human blood platelets in vitro
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 12, (suppl. 51), 17-19, 1960

HESSELBARTH, W., R. Schorr und K. Winter
Säuglingssterblichkeit. Eine Anleitung zu ihrer Bekämpfung aus internationaler Sicht
Leipzig: Thieme 1964

HEY, D., H. Ditter, D. Berndt und H. Neuhof
Die Beeinflußung der Kollagen-induzierten Plättchenaggregation durch verschiedene Plasmaersatzmittel
Med.Welt. 24, 29/30, 1167-1170, 1973

V. HIEMEYER, V., H. Rasche und K. Diehl
Haemorrhagische Diathesen
Grundlagen-Diagnostik-Therapie
Stuttgart: Thieme 1972

HRODEK, O. Blood platelets in the newborn. Their function in haemostasis and haemocoagulation
Acta Univ.Carol.Medica 22 Monograph. 1966

HUGUES, J. Accolement des plaquettes aux structures conjunctives perivasculaires
Thromb.Diathes.haemorrh. 8, 241-255, 1962

HUGUES J. et C.M. Lapière
Nouvelles recherches sur l'accolement des plaquettes aux fibres de collagène
Thromb.Diathes.haemorrh. 11, 327-354 (1964)

JUNGE, W.D., H. Wild, R. Plesse und J. Töwe
Blutgerinnung und Säure-Basenhaushalt in Beziehung zum Augenhintergrundsbefund bei Neugeborenen
Zbl.Gynäk. 94, 1265-1271, 1972

KIKUGAWA, K.
The effect of molecular iodine on platelet aggregation in vitro
Thrombos.Diathes.haemorrh. 31, 160-177, 1974

KOBAYASHI, I. and P. Didisheim
Systemic effects of ADP-induced Platelet Aggregation and their modification by Aspirin and by Pyridinolcarbamate
Thrombos.Diathes.haemorrh. 30, 178-190, 1973

KOBAYASHI, N. and T. Maekawa
Studies on the shape change in rabbit platelets induced by adenosine-diphosphat or several metabolic inhibitors
Thrombos.Diathes.haemorrh. Stutt. 31, 179-186, 1974

KOCH, P.
Blutungsübel bei Neugeborenen
Klin.Wschr. 34, 174-180, 1956

KOLLER, F. und E. Held
Der Prothrombin und Faktor VII-Gehalt des Blutes am Ende der Schwangerschaft und beim Neugeborenen
Gynaecologia (Basel) 134, 43-46, 1952

KRAUSE, W.H. und W. Maus
Untersuchungen zur Fibrinogen-Fibrin-umwandlung im Nabelvenenblut, ein Beitrag zum Fetalen Fibrinogen
Med. Welt 26, 48, 2172-2174, 1975

KÜNZER, W.
Blutgerinnung, Thrombozyten und Gefäße in F. Linnewek: Die physiologische Entwicklung des Kindes
BErlin-Heidelberg Spring 1959

KÜNZER, W. Zur Physiologie der Blutgerinnung bei Neugeborenen
Dtsch.med.Wschr. 89, 1005-1010, 1964

KÜNZER, W. Die Blutgerinnung bei Neugeborenen und ihre Störungen
Wien, Klin.Wschr. 80, 8, 150-156, 1968

KÜNZER, W. und J. Ströder
Gerinnungsstudien bei Kindern
I Mittlg. Untersuchungen zur Thromboplastinbildung im Nabelschnurblut
Ann.paediat. (Basel) 188, 147-152, 1957

KÜNZER, W. und J. Ströder
Gerinnungsstudien bei Kindern
XII Mittlg.: Der Stuart Prower Faktor bei Unreifgeborenen
Ann.paediat. (Basel) 195, 137-144, 1960

KÜNZER, W., B. Gerstenkorn und W. Krüsselmann
Zum Verhalten der Blutgerinnung am 1. Lebenstag
Ann.paediat. (Basel) 202, 6-16, 1964

KUNZ, S. Vergleichende Untersuchungen zur Pathophysiologie von Blutgerinnung und Fibrinolyse bei ungestörter Gravidität und EPH-Gestose
Habilitationsschrift 1975

LUDWIG, H. Mikrozirkulationsstörungen und Diapedeseblutungen im fetalen Gehirn bei Hypoxie.
Fortschritte der Geburtshilfe und Gynäkologie
Band 33, Bibliotheca Gynaecologica 46, 1968

MAAK B., J. Frenzel und G. Rogner
Untersuchungen der Thrombozytenaggregation und der Gerinselretraktion bei reifen und unreifen Neugeborenen
Z.Kinderheilk. 111, 325-337, 1972

MAAK, B., G. Rogner und J. Frenzel
Untersuchungen der Thrombozytenadhäsivität und der Thrombozytenzahl bei reifen und bei unreifen Neugeborenen
Z.Kinderheilk. 111, 193-204, 1971

MARX, R. Die Thrombozytenfunktion und ihre Bedeutung für den Hämostasemechanismus
Therap.Woche 47, 2103-2108, 1968

MARX, R. Der Thrombozyt
Lehmann Verlag, München 1969

MASON, R.G., M.S. Read, S.R. Saba and R.W. Shermer
Apparent similarity of mechanisms of platelet adhesion and aggregation
Thromb. Diathesis haemorrh. 29, 134-139, 1973

MULL, M.M. and W.E. Hathaway
Altered Platelet Function in Newborns
Pediat.Res. 4, 229-237, 1970

NEUMAYER, E., K.H. Stark, B. Klausch, W.D. Junge und J. Töwe
Einwirkungen von Prostaglandin E_2 induzierten Wehen auf das Stoffwechsel- und Gerinnungssystem vonMutter und Kind intrapartum
Z.Geburtsh. und Perinat. 179 H.2, 125-131, 1975

NIELSEN, N.C. Coagulation and fibrinolysis in diabetic women immediately post partum and in their newborn infants
Acta obst.et gynec scandinav. 48, 392-404, 1969

NIELSEN, N.C. Coagulation and fibrinolysis in women delivered by elective caesarean section and in their newborn infants
Acta obst.et gynec scandinav. 48, 405-415, 1969

NIEMEYER, G., W. Schneider und R. Gross
Über die einfache Methode der quantitativen Bestimmung der Gerinselretraktion und ihre Anwendungsmöglichkeiten
Klin.Wschr. 46, 3, 119-126, 1968

NIEWIAROSKI, S. and D.P. Thomas
Platelet aggregation by ADP and Thrombin
Nature 212, 1544-1547, 1966

O'BRIEN, J.R. Platelet aggregation II. Some results from a new method of study
J.Clin.Path., 15, 452-455, 1962

REDDMANN, H. Gerinnung und Fibrinolyse bei Unreif- und Reifgeborenen mit Atemnotsyndrom und intracranieller Blutung
Folia Haematol. Leipzig, 101, 3, 426-450, 1974

REUTER, H. und H. Linker
Die Beeinflußung der Plättchenfunktionen durch chem. Substanzen in vitro und in vivo
Med. Welt 23, 40, 1383-1384, 1974

SCHANDER, K., A. Rehm and E. Baymann
Studies on blood coagulation and fibrinolysis in healthy and asphyctic newborn
Verhandl. 4. Europ.Kong.Perinat.Med.Prag 1974

SCHANDER, K., A. Rehm und M. Niesen
Die Aktivität der Blutgerinnung und Fibrinolyse im Nabelschnurblut lebensfrischer und asphyktischer Neugeborener
Fortschr.Med. 95, 1477-1481, 1977

SIMARD-DUQUESNE, N.
Enhancement by ADP of Thrombin-induced Aggregation in ADP refractory Platelets
Thromb.Diathes.haemorrh. 29, 445-449, 1973

STOSIEK, U., K. Peter and H. Nolt
Die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation
Med.Welt 25, 33/34, 1305-1308, 1974

WALLER, H.D., G.W. Löhr, F. Grignani and R. Gross
Über den Energiestoffwechsel normaler menschlicher Thrombozyten
Thromb.Diathes.haemorrh. 3, 520-547, 1959

WARLOW, C., A. Corma, D. Ogston and S. Douglas
The relationship between platelet aggregation and time interval after venenpuncture
Thromb.Diathes.haemorrh. 31, 133-141, 1974

YAMANE, T. Statistik; Ein einführendes Lehrbuch
Fischer, Frankfurt 1976

YAMAZAKI, H., I. Kobayashi, T. Sano and T. Shimamoto
Enhancement of ADP-induced platelet aggregation by adrenaline in vivo and its prevention
Thromb.Diathes.haemorrh. 29, 490-498, 1973

ZAKAVI, J., F. Dreyfuss, M. Kalef and S. Soferman
Adenosin diphosphat-induced platelet aggregation in healthy women with and without a combined and a sequential contraceptiv pill
Amer.J.Obstet.Gynecol. 117, 1, 107-113, 1973

ZINSSER, O., J. Uppleger und W. Künzer
Über das Verhalten der Blutgerinnung bei metabolischen und respiratorischen pH-Veränderungen
Mschr.Kinderheilk. 116, 272,275, 1968

L E B E N S L A U F

Am 17.2.1945 wurde ich, Jörgen Helmut Zehles, als Sohn des Fabrikanten Helmut Zehles und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Schüller, in Düsseldorf geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Düsseldorf, der Gymnasien in Hilden, Korntal, Memmingen, Kempten und Stuttgart, legte ich 1966 in Stuttgart die Reifeprüfung ab.

Im gleichen Jahr begann ich in Köln das Studium der Medizin und beendete es dort am 29. November 1972 mit der ärztlichen Prüfung. Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich in Köln in der Radiologischen-, Hals-, Nasen- und Ohren-, sowie der Inneren-Universitätsklinik und in der Chirurgischen Abteilung der Medizinischen Hochschule, Hannover.

Am 2.1.1974 wurde ich zum Arzt bestallt. Vom Januar bis Juni des gleichen Jahres war ich wissenschaftlicher Angestellter der Chirurgischen Abteilung der Medizinischen Hochschule Hannover.

Nach Abschluß meines Wehrdienstes trat ich die Stelle eines wissenschaftlichen Angestellten der Universitäts-Frauenklinik in Tübingen an.

Seit 1975 bin ich mit Reethamma Zehles, geb. Chacko, verheiratet. Wir haben 2 Kinder, Jessica und Jasmin.